

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-293773

(43)Date of publication of application : 09.10.2002

(51)Int.Cl.

C07D239/88  
 C07C 67/31  
 C07C 69/92  
 C07C201/08  
 C07C205/59  
 C07C227/06  
 C07C229/64  
 // A61K 31/517  
 A61P 35/00  
 C07B 61/00  
 C07D239/74

(21)Application number : 2001-100183

(71)Applicant : SUMIKA FINE CHEMICALS CO LTD

(22)Date of filing : 30.03.2001

(72)Inventor : O IKI

ISEKI EIICHI

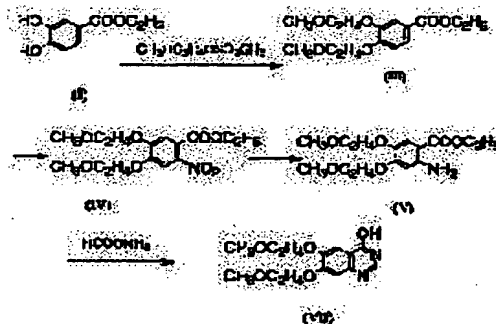
IMAMIYA KATSUYUKI

## (54) METHOD FOR PRODUCING QUINAZOLINE DERIVATIVE

## (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for producing a compound (VII) useful as an intermediate for 6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-(3-ethynylphenyl) aminoquinazoline, which is useful as an antitumor agent, in an economical efficient process in high yield and purity.

**SOLUTION:** A compound (I) and mesylic acid methoxyethyl ester are allowed to react with each other to obtain a compound (III). The compound (III) is nitrated with a mixed acid of sulfuric acid and nitric acid to obtain a compound (IV). The compound (IV) is subjected to a hydrogenation reduction in methanol under a neutral condition in the presence of a platinum/carbon catalyst to obtain a compound (V), which is a free base. The compound (V) of a free base and ammonium formate are subjected to a ring closure reaction to obtain the compound (VII).



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

**\* NOTICES \***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

**[Detailed Description of the Invention]****[0001]**

**[Field of the Invention]** This invention is 4-hydroxy [ which is the important intermediate product of useful as anticancer agent 6, and 7-bis(2-methoxyethoxy)-4-(3-ethynyl phenyl) amino quinazoline (USP No. 5747498) ]. - It is related with the manufacture approach of 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline.

**[0002]**

**[Description of the Prior Art]** 4-hydroxy - 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline is the important intermediate field of useful as anticancer agent 6, and 7-bis(2-methoxyethoxy)-4-(3-ethynyl phenyl) amino quinazoline (USP No. 5747498). 4-hydroxy given in a USP No. 5747498 specification - the manufacture approach of 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline The first reaction which flow back for 64 hours, and 2-methoxy ethyl star's picture, 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl, and potassium carbonate are made to react using an iodation tetrabutylammonium catalyst, and obtains 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate among an acetone solvent, The second reaction which the 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate obtained by the first reaction is made to react with the inside of an acetic-acid solvent, and a 4Eq nitric acid for 24 hours, and obtains 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate, The 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate obtained by the second reaction under hydrogen chloride existence and in ethanol The third reaction which carries out hydrogenation reduction under pressurization and obtains the 2-amino -4 and a 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate hydrochloride using an oxidization platinum catalyst, The 2-amino -4 and the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate hydrochloride which were obtained by the third reaction, and ammonium formate It is made to react at 160-165 degrees C among a formamide for 3 hours, and is 4-hydroxy. - It consists of the fourth reaction which obtains 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline. Since hydrogenation reduction using the platinum oxide catalyst of the third reaction is performed under hydrogen chloride existence, the product of the third reaction is taken out as a hydrochloride.

**[0003]** However, the fourth reaction has the following troubles from the first reaction of the above-mentioned approach, respectively. That is, since the first reaction is a compound with which 2-methoxy ethyl star's picture which is a raw material is expensive, and economical efficiency is missing, and mutation is suspected, it lacks in safety. Furthermore, since reaction time requires the long time of 64 hours, it is hard to call it an advantageous process industrially. Reaction time requires 24 hours and the second reaction does not have it. [ efficient ] Since the third reaction has the fault which uses a lot of ethanol called an amount about 20 times to a raw material and expensive platinum oxide is used, economical efficiency is missing, and since hydrogenation reduction is further carried out under pressurization, a special facility is required. Moreover, when the approach by this third reaction is retested, there is a problem that the impurity which is hard to remove to the 2-amino -6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate which are obtained generates. This is presumed to be the side reaction by the hydrochloric acid. Since the fourth reaction has the reactivity of the hydrochloride which is the product of the third reaction lower than the free base and it needs the high reaction temperature of 160-165 degrees

C, if it is not suitable for industrial manufacture and complicated extract and purification actuation are not carried out after a reaction using the chloroform which is a halogenide solvent, it has the fault from which a product is not obtained.

[0004]

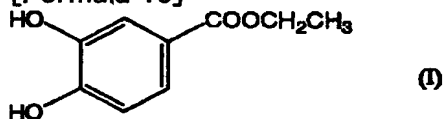
[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention is 4-hydroxy [ from economical and safe and efficient 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl ]. - The manufacture approach of 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline is offered. Moreover, this invention is 4-hydroxy [ from 3 with the yield of 4 which is intermediate product, and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate efficient and sufficient, and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate ]. - The manufacture approach of 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline is offered. It is 4-hydroxy from 4 with sufficient yield of 2-amino [ which a facility economical / this invention / and special is not required, but there is also no problem that the impurity which is hard to remove to a product arises, and is furthermore an intermediate product ] -4, and the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base, and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate. - The manufacture approach of 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline is offered. Moreover, it can react at low temperature more, and a complicated extract and purification actuation are not needed, and it is 4-hydroxy [ of a high grade ]. - From the 2-amino -4 and the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base to 4-hydroxy which can obtain 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline - The manufacture approach of 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline is offered.

[0005]

[Means for Solving the Problem] this invention persons are 4-hydroxy. - It is a formula (I) as a result of inquiring about each process of the fourth reaction from the first reaction about the manufacture approach of 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline.

[0006]

[Formula 15]



[0007] The 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl (henceforth "Compound I") come out of and shown, and a formula (II)

[0008]

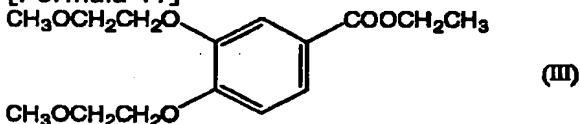
[Formula 16]



[0009] It is [ safe from a cheap raw material ] a formula (III) efficiently by coming out and making the mesyl acid 2-methoxy ethyl ester (henceforth "Compound II") shown react.

[0010]

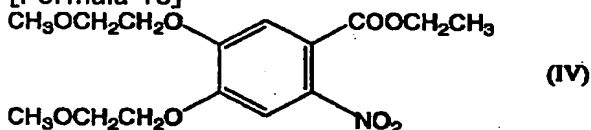
[Formula 17]



[0011] It found out that it came out and the 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate (henceforth "Compound III") shown could be manufactured. Moreover, this invention persons are formulas (IV) with efficiently and sufficient yield by nitrating Compound III using the mixed acid of a sulfuric-acid-nitric acid.

[0012]

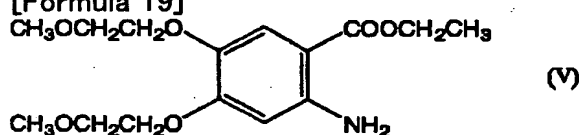
[Formula 18]



[0013] It found out that it came out and the 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate (henceforth "Compound IV") shown could be manufactured. Furthermore, this invention persons be formulas (V) with yield the bottom of neutrality condition do not take a special facility for Compound IV among a methanol using a cheap reagent without an acid platinum / carbon catalyst, or by carry out hydrogenation - under sponge nickel catalyst existence reduction, but there be also no problem that the impurity which be hard to remove to a product arise, and sufficient.

[0014]

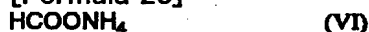
[Formula 19]



[0015] It found out that it came out and the 2-amino -4 and the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base (henceforth "Compound V") which are shown could be manufactured. Moreover, this invention persons are Compound V and the formula (VI) which are the free base.

[0016]

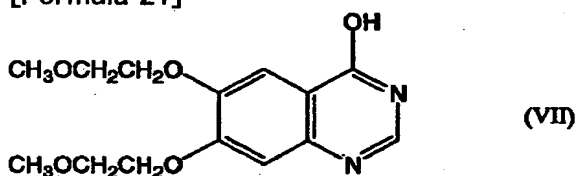
[Formula 20]



[0017] By coming out and carrying out the ring closure reaction of the ammonium formate (henceforth "Compound VI") shown, it can react at low temperature more, a complicated extract and purification actuation are not needed, and it is a formula (VII) to a high grade.

[0018]

[Formula 21]



[0019] 4-hydroxy come out of and shown - It found out that 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline (henceforth "Compound VII") could be manufactured. Namely, it is characterized by this invention carrying out the ring closure reaction of the compound V which is (1) free base, and the compound VI. The manufacture approach of Compound VII, and (2) ring closure reactions The approach given in 120 - (1) characterized by carrying out at 140 degrees C, (3) The compound V which are an approach (1) characterized by for the compound V which is the free base returning Compound IV, and being manufactured, or given in (2), and (4) free bases in a methanol (1) which characterizes Compound IV platinum / carbon catalyst, and is characterized by carrying out hydrogenation-under sponge nickel catalyst existence reduction, and being manufactured under neutrality condition, or an approach given in (2), (5) (3) characterized by for Compound IV nitrating Compound III and manufacturing it, or an approach given in (4), (6) (3) characterized by for Compound IV nitrating Compound III using the mixed acid of a sulfuric-acid-nitric acid, and manufacturing it, or an approach given in (4), (7) It is related with an approach (5) characterized by for Compound III making Compound I and Compound II react, and manufacturing it, or given in (6).

[0020]

[Embodiment of the Invention] Hereafter, this invention is explained to a detail.

[0021] The 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl itself used as a raw material is a known compound, and it can also use as it is what can use what was manufactured by the well-known approach, or is marketed.

[0022] The manufacture approach mesyl acid 2-methoxy ethyl ester of mesyl acid 2-methoxy ethyl ester can be manufactured by carrying out the esterification reaction of 2-methoxyethanol

and the mesyl chloride under existence of a base preferably. An esterification reaction can be performed by dropping mesyl chloride at the solution which dissolved 2-methoxyethanol and a base in the solvent. Moreover, it can also carry out by dropping a base after flowing mesyl chloride into the mixture of 2-methoxyethanol and a solvent. The amount of the mesyl chloride used has desirable 1.0–1.3 mols per one mol of 2-methoxyethanol. A tetrahydrofuran, toluene, a halogenide solvent, etc. are mentioned as a solvent. The amount of the solvent used has desirable 3–10ml to 2-methoxyethanol 1g. Triethylamine, N-methyl morpholine, a pyridine, dimethylaniline, etc. are mentioned as a base. The amount of the base used has desirable 1.0–1.5 mols per one mol of 2-methoxyethanol. 2.5 – 5 hours of reaction time are desirable, and –10–20 degrees C of reaction temperature are desirable. Although mesyl acid 2-methoxy ethyl ester can filter and carry out after [ concentration ] vacuum distillation of the reaction mixture and can use it for the next reaction, when good in purity, you may use it for the next reaction with the condition of having filtered and condensed reaction mixture.

[0023] 3, the manufacture approach 3 of 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate, and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate can be manufactured from 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl by making 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl and mesyl acid 2-methoxy ethyl ester react under catalyst existence preferably under existence of a base. A reaction can dissolve 3,4-dihydroxybenzoic acid and a catalyst in a solvent, and can be performed by dropping mesyl acid 2-methoxy ethyl ester after adding a base.

[0024] The 2–3 mols per one mol of 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl of the amount of the mesyl acid 2-methoxy ethyl ester used are 2.1–2.6 mols preferably. When using it, without isolating the mesyl acid 2-methoxy ethyl ester obtained at the pre- reaction, it is desirable to use the amount substantially contained in this range.

[0025] As a solvent, solvents, such as an acetone, a methyl ethyl ketone, a tetrahydrofuran, dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone, and t-butanol, are mentioned, and an acetone and DMF are more desirable than viewpoints, such as economical efficiency and handling nature. As amount of the solvent used, 6–18ml is 8–16ml preferably to 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl 1g.

[0026] As a base, potassium carbonate, a sodium carbonate, a t-butoxy potassium, t-butoxy sodium, sodium hydride, etc. are mentioned, and potassium carbonate and a t-butoxy potassium are more desirable than the viewpoint of reactivity and safety. As amount of the base used, 2.0–5.0 mols per one mol of 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl are 2.1–3.0 mols preferably from the viewpoint of reactivity and economical efficiency.

[0027] As a catalyst, iodides, such as potassium iodide and a sodium iodide, are mentioned and a sodium iodide is more desirable than a reactant viewpoint. Moreover, phase transfer catalysis may be used as a catalyst. as phase transfer catalysis — iodation tetrabutylammonium (TBAI), iodation benzyl trimethylammonium, and bromination — tetrabutylammonium etc. is mentioned and iodation tetrabutylammonium is more desirable than the viewpoint of reactivity and economical efficiency. as the amount of the catalyst used — per [ 0.5 ] 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl 100 weight section – 10 weight sections — it is 1 – 5 weight section preferably.

[0028] As reaction temperature, 30–100 degrees C is 50–80 degrees C preferably. As reaction time, although based also on the amount of the raw material used, it is 5 – 20 hours. Liquid chromatography (HPLC) analyzes termination of a reaction and 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl and its Monod 2-methoxyethoxy-ized intermediate field should just be 0.5% or less.

[0029] As an art after a reaction, filtrate is condensed after filtering insoluble matter, for example, and the approach general-purpose solvents, such as toluene, extract water after flowing is mentioned to the approach of crystallizing by n-heptane, or concentration residue.

[0030] 4, the manufacture approach 4 of 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate, and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate can be manufactured by nitrating 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate from 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate. Although nitration can be performed by the usual approach using the mixture (mixed acid) of a nitric acid and a sulfuric acid, nitrogen oxide, etc., it is desirable to use a mixed acid. For example, by the approach using a mixed acid, 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate can be dissolved in a solvent, a sulfuric acid can be added, and it can carry out by subsequently dropping a nitric acid.

15-40 degrees C of dropping temperature of a nitric acid are 20-35 degrees C preferably.

[0031] As a solvent, an acetic acid, a nitrobenzene, and nitromethane are mentioned and an acetic acid is desirable from a viewpoint of safety. As amount of the solvent used, 200-500ml per 100g of 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoates is 250-350ml preferably.

[0032] When using a mixed acid, a sulfuric acid can use 86 - 98% of sulfuric acid, and 93 - 98% of its sulfuric acid is desirable. as the amount of the sulfuric acid used — per 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate 100 weight section and 5 - 30 weight section — it is 10 - 20 weight section preferably. If there are few amounts of sulfuric acids, a reaction will become slow, and if there are many amounts of sulfuric acids, side reaction, such as dinitro-izing, will tend to occur. 65 - 75% of nitric acid of a nitric acid is desirable, and its nitric acid which is about 75% is still more desirable. The 2.5-3.5 mols per one mol of 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoates of the amount of the nitric acid used are 2.8-3.2 mols preferably. 3-6.5 mols of nitric acids of the amount of a sulfuric acid and the nitric acid used are desirable to one mol of sulfuric acids.

[0033] 20-40 degrees C of reaction temperature are usually 25-35 degrees C preferably.

Although reaction time is based also on the amount of the raw material used, it is usually 3 - 6 hours.

[0034] Termination of a reaction is analyzed by HPLC and a raw material should just be 0.2% or less.

[0035] As an approach after a reaction, it is based on the following approach, for example. First, reaction mixture is dropped underwater. the amount of water — the 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate 100 weight section — receiving — the 350 - 600 weight section — it is the 450 - 550 weight section preferably. Solvents, such as toluene, ethyl acetate, and a halogenide solvent, extract 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate from the obtained water solution. As an amount of solvents, it is 500-1500ml per 100g of 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoates. In order to gather extraction efficiency, you may extract in several steps. Sodium bicarbonate water and water wash the extracting solvent containing 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate, respectively in order to remove acid content. The solution containing 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate is condensed under reduced pressure, and distills off a solvent. Concentration residue is only about 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate, and can be used for the following process as it is.

[0036] The 2-amino -4, the manufacture approach 2-amino -4 of the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base, and the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base can be manufactured from 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate by returning 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate. Although reduction can be performed by the usual approaches, such as the approach of carrying out hydrogenation reduction using a catalyst, the approach of carrying out hydrogenation using a reducing agent, and an approach that combined these, its approach of carrying out hydrogenation reduction using a catalyst is desirable. For example, when using platinum / carbon catalyst, or a sponge nickel catalyst, 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate can be dissolved in a solvent, platinum / carbon catalyst, or a sponge nickel catalyst can be added, and hydrogenation reduction can be carried out under a hydrogen ambient atmosphere. Although the hydrogenation reduction reaction using platinum / carbon catalyst, or a sponge nickel catalyst can be performed under ordinary pressure, you may carry out under pressurization.

[0037] As a solvent, although a methanol, ethanol, isopropyl alcohol, toluene, etc. are mentioned, the viewpoint of reactivity, safety, and economical efficiency to a methanol is desirable. The amount of the solvent used is 700-900ml to 100g of 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoates.

[0038] As a catalyst of hydrogenation reduction, although platinum/carbon (Pt/C), sponge nickel (Raney nickel catalyst), palladium/carbon (Pd/C), etc. are used, platinum / carbon, or sponge nickel is desirable. As platinum/carbon, what contains platinum 3 to 10% is desirable. When using 5% platinum / carbon support article, it is desirable to use 3 - 8 weight section as a platinum metal to the 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate 100 weight section. What is usually used for reduction can be used for sponge nickel, it makes sodium-hydroxide

hydrothermal solution what contains nickel 40 to 50% as an alloy with aluminum preferably act, and melts aluminum away, and what was used as the water distribution article can be used for it. Moreover, what is marketed can be used for sponge nickel (for example, expansion nickel R-200: Nikko Rica Corp. make).

[0039] When using sponge nickel as a catalyst, it is desirable to use 5 - 20 weight section to the 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate 100 weight section as a sponge nickel water distribution article (40 - 50% content of nickel). Moreover, although a methanol, ethanol, etc. are mentioned as a solvent, the viewpoint of reactivity, safety, and economical efficiency to a methanol is desirable. These solvents may contain about 10% of water. The amount of the solvent used in the case of using sponge nickel has desirable 300-1000ml to 100g of 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoates.

[0040] It is desirable to perform a reaction under neutrality condition. here -- neutrality condition -- pH 5-8 -- it is pH 7-8 preferably.

[0041] 10-40 degrees C of reaction temperature are 20-40 degrees C preferably. When using sponge nickel as a catalyst, 35-55 degrees C of reaction temperature are desirable. Reaction time is usually 5 - 10 hours preferably for 5 to 20 hours. Termination of a reaction is a time of absorption of hydrogen finishing mostly, and a time of analyzing by HPLC and a raw material becoming 0.5% or less.

[0042] The processing after a reaction carries out filtration separation of the catalyst, condenses filtrate under reduced pressure, or extracts it with organic solvents, such as after [ concentration ] toluene, and dichloromethane, and 5%, subsequently it can wash with water and it can be performed dilute alkalis, such as sodium bicarbonate water, and by carrying out vacuum concentration of the solvent.

[0043] From the 2-amino -4 and the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base to 4-hydroxy - 6, manufacture approach 4-hydroxy of 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline - 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline can be manufactured by the ring closure reaction of the 2-amino -4, the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base, and ammonium formate. A reaction can be performed by adding the 2-amino -4, the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base, and ammonium formate to a solvent, and carrying out stirring heating.

[0044] The 1-4 mols of the amount of the ammonium formate used are 1-2.5 mols preferably to the 2-amino -4 and one mol of 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free bases.

[0045] As a solvent, a formamide, DMF, DMSO, etc. are mentioned and a formamide is desirable from a reactant viewpoint. As amount of the solvent used, 150-250ml per the 2-amino -4 and 100g of 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free bases is desirable.

[0046] 120-140 degrees C of reaction temperature are 125-140 degrees C preferably. Although reaction time is based also on the amount of the raw material used, it is usually 8 - 15 hours. Termination of a reaction is a time of analyzing by HPLC and a raw material becoming 0.5% or less.

[0047] The after treatment of a reaction can wash the solid-state which filtered [ flowed, cooled further, was made to crystallize it and ] and separated an acetonitrile or isopropanol by the acetonitrile or isopropanol after cooling a reaction mixture at about 80 degrees C, and can perform it by drying. An acetonitrile or isopropanol may contain water about 5%.

[0048]

[Example] Although an example is given and this invention is explained concretely hereafter, this invention is not limited to these examples.

[0049] Example 1 Mesyl chloride (171.8 g, 1.5 mol) was dropped at the preparation 2-methoxyethanol (114.2 g, 1.5 mol) of mesyl acid 2-methoxy ethyl ester, and the tetrahydrofuran (343 ml) solution of N-methyl morpholine (166.9 g, 1.65 mol) at 0-20 degrees C. At 10-20 degrees C, after about 2.5-hour aging, filtration enrichment was carried out and mesyl acid 2-methoxy ethyl ester (238.4 g) was obtained. Gas-chromatograph area percentage purity was 89.8%. Furthermore, vacuum distillation of the mesyl acid 2-methoxy ethyl ester (48.5 g) was carried out by 101-104 degree-C/0.4KPa, and mesyl acid 2-methoxy ethyl ester (44.3 g) was obtained as a colorless liquid. It was 94.2% of isolation yield.

<sup>1</sup>H-NMR delta (ppm in CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 3.06 (3H, s); 3.41 (3H, s); 3.66, 4.37(2H each, m) [0050]

Example 2 Triethylamine (152.0 g, 1.5 mol) was dropped at 0–2 degrees C after flowing mesyl chloride (171.8 g, 1.5 mol) into the toluene solution (426 g) containing the preparation 2-methoxyethanol (114.2 g, 1.5 mol) of mesyl acid 2-methoxy ethyl ester. At 10–20 degrees C, after about 2.5-hour aging, it flowed and stirring liquid separation of the water (200 ml) was carried out. Oil (198.0 g) was obtained after condensing a toluene layer, vacuum distillation of it was carried out and mesyl acid 2-methoxy ethyl ester (166.2 g) was obtained. It was 71.8% of isolation yield.

[0051] example 3 Approach 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl which uses it, without isolating mesyl acid 2-methoxy ethyl ester, and manufactures 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate from 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl (3.64 g, 0.02 mol) In the DMF (35 ml) solution of TBAI (0.25 g), a t-butoxy potassium (5.61 g, 0.05 mol) at 20–40 degrees C After addition, The rough mesyl acid 2-methoxy ethyl ester (13.6 g – 0.08 mol) compounded in the example 1 before carrying out distillation purification was dropped. After stirring reaction mixture at 30–40 degrees C for 10 hours, the hydrochloric acid neutralized 35%. Water washed toluene (100 ml) after flowing, and it dried with anhydrous sodium sulfate. Oil was obtained after filtration enrichment and it was made to crystallize by the heptane (30 ml). The crystal was separated and 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate (5.40 g) was obtained after washing and desiccation by the heptane. Yield was 90.5%.

<sup>1</sup> H-NMR (inch CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) delta in ppm 7.66 (1H) dd, J= 2.0, 8.3 Hz; 7.59 (1H) d, J=2.0 Hz; 6.91 (1H) d, J=8.3 Hz; 4.34 (2H, q, J=7.0 Hz); 4.20, 3.80 (4H each, m); 3.47, 3.46 (3H each, s); 1.38 (3H, t, J=7.0 Hz) [0052] example 4 Approach 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl which manufactures 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate from 3,4-dihydroxybenzoic acid ethyl using the distillation article of mesyl acid 2-methoxy ethyl ester (87.4 g, 0.48 mol) The mesyl acid 2-methoxy ethyl ester (190.8 g, 1.24 mol) compounded in the examples 1 and 2 was dropped at potassium carbonate (146.0 g, 1.06 mol) and the acetone (960 ml) solution of TBAI (2.4 g). The heating reflux of the reaction mixture was carried out at 60 degrees C for 16 hours. The reaction mixture was filtered and condensed after cooling. Toluene (300 ml) and water (200 ml) were flowed into the obtained concentration residue, and stirring liquid separation was carried out. It was made to crystallize by the heptane (500 ml) after condensing a toluene layer. The crystal was separated and it was made to crystallize by the heptane (30 ml) again after desiccation. The crystal was separated and 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate (134.1 g) was obtained after washing and desiccation by the heptane. Yield was 93.8%.

[0053] Example 5 The nitric acid (48.3 g) was dropped at 15–35 degrees C 69% from 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate after dropping a sulfuric acid (8.2 g) at 4, the manufacture approach 3 of 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate, and the acetic-acid (157 ml) solution of 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate (52.5 g) 98%. Stirring was continued till reaction termination (about 3 – 4 hours) at 30–35 degrees C. It flowed into water (263 ml) and the reaction mixture was extracted with toluene (230 g). Vacuum concentration of the toluene extract was carried out after sequential washing with sodium bicarbonate water and water 5%, and 4 of shape of orange oil and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate (59.2 g) was obtained. The HPLC area percentage of appearance yield was 98.0% 98.5%.

<sup>1</sup> H-NMR (inch CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) delta in ppm 7.50 (1H, s); 7.12 (1H, s); 4.37 (2H, q, J=6.9 Hz); 4.24, 3.80 (4H each, m); 3.45 (6H, s); 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz) [0054] Example 6 4, the manufacture approach 3 of 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate, and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate (105 g) were dissolved in the acetic acid (330 g) from 3 and 4-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate, and the sulfuric acid (17.22 g) was added 98%. The nitric acid (96.6 g) was dropped 69% at 15–35 degrees C, and it stirred at 25–35 degrees C for 3 hours. The raw material was 0.1% when reaction mixture was analyzed by HPLC. Reaction mixture was dropped at water (525 g), the acetic acid (38 g) washed the reaction container, and it added to the above-mentioned hydration liquid. Toluene (455 g) was added to hydration liquid, and liquids were extracted and separated at 20–30 degrees C. Liquids were further extracted and separated with toluene (455 g), and the water layer was doubled with the previous organic layer. The organic layer was condensed under reduced pressure, after washing with water (525 g) subsequently, 5% sodium bicarbonate water (525 g) and. The concentrate was 119.5 g and the

HPLC area percentage of the appearance yield of 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate was 98.7% 97.6%.

[0055] example 7 4, 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate ( ) which were obtained from 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate in the 2-amino -4 and the manufacture approach example 6 of the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base [ 123.4 ] g) was dissolved in the methanol (782 g), Pt/C (55.2% wet product, 13.4g) was added 5%, and hydrogenation reduction was carried out under ordinary pressure and a hydrogen ambient atmosphere at the temperature of 20-40 degrees C. After absorption of hydrogen was completed, reaction mixture was filtered, and the methanol (195 g) washed the catalyst. It condenses under reduced pressure and is 2-amino. - 4, the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base (106.9 g) It obtained. Yield was 95%. The HPLC area percentage was 98.1%.  
 1 H-NMR(inch CDCI<sub>3</sub>,400 MHz) delta in ppm 7.45 (1H, s); 6.15 (1H, s); 5.58 (br, s); 4.27 (2H, q, J=6.8 Hz); 4.06 to 4.16, 3.71 to 3.80 (4H each, m); 3.44, 3.40 (3H each, s); 1.36 (3H, t, J=6.8 Hz)

[0056] example 8 The 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate (2.0g) obtained from 4 and 5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitro ethyl benzoate in the 2-amino -4 and the manufacture approach example 6 of the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base It dissolved in the methanol (20ml), sponge nickel (expansion nickel R-200: Nikko Rica Corp. make) (about 0.2g) was added, and hydrogenation reduction was carried out under 40-50-degree C temperature and ordinary pressure. After absorption of hydrogen was completed, the methanol (5ml) washed filtration and a catalyst. It condensed under reduced pressure and the 2-amino -3 and the 4-bis (2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base (1.45g) were obtained. They were 80% of yield, and 94.7% of LC area percentages.

[0057] Example 9 From the 2-amino -4 and the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base to 4-hydroxy - The 2-amino -4, the 5-bis(2-methoxyethoxy) ethyl benzoate free base which were obtained in the example 7 to the manufacture approach formamide (213.8 g) of 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline (106.9 g) Ammonium formate (21.54g) was added and it stirred at 130-140 degrees C for 10 hours. 65-80 degrees C — water (21.5 g) — subsequently isopropanol (420 g) was dropped. It cooled to 0-5 degrees C, and filtered, and the solid-state which separated was washed by isopropanol (120 g). The obtained solid-state is dried at 60 degrees C, and it is 4-hydroxy. - 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy) quinazoline (80.8 g) was obtained. Yield was 80.5% and HPLC purity was 99.6%.

1 H-NMR ( ) [ inch CDCI<sub>3</sub>,400 ] MHzdelta in ppm12.05 (1H s);8.05(1H, s);7.60(1H, s);7.15(1H, s);4.29, 3.86(4H each, m);3.48 (6H, s) 13 C-NMR(inch CDCI<sub>3</sub>,100 MHz) deltac in ppm162.4 (s), 154.9 (s), 148.8 (s), 145.4 (s), 142.3 (d), 115.7 (s), 109.3 (d), 106.7 (d), 70.7 (t), 70.5 (t), 68.7 (t), 68.5 (t), 59.3 (q), and 59.2 — (q [0058])

[Effect of the Invention] By the approach of this invention, the compound VII useful as intermediate field of useful as anticancer agent 6 and 7-bis(2-methoxyethoxy)-4-(3-ethynyl phenyl) amino quinazoline (USP No. 5747498) can be manufactured safely and efficiently from Compound I using a cheap raw material. Moreover, Compound VII can be efficiently manufactured with sufficient yield from Compound III by this invention. Furthermore, by this invention, there is also no problem that the impurity which does not require a special facility from Compound IV using a cheap reagent, but is hard to remove to a product produces Compound VII, and it can manufacture with sufficient yield. Moreover, by this invention, from the compound V which is the free base about Compound VII, a reaction can be performed more at low temperature, and a complicated extract and purification actuation are not needed, and it can manufacture to a high grade.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-293773

(P2002-293773A)

(43) 公開日 平成14年10月9日 (2002. 10. 9)

(51) IntCl<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード\* (参考)

C 0 7 D 239/88

C 0 7 D 239/88

4 C 0 8 6

C 0 7 C 67/31

C 0 7 C 67/31

4 H 0 0 6

69/92

69/92

4 H 0 3 9

201/08

201/08

205/59

205/59

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2001-100183(P2001-100183)

(22) 出願日

平成13年3月30日 (2001. 3. 30)

(71) 出願人 592120519

住化ファインケム株式会社

大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号

(72) 発明者 王 維奇

大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化

ファインケム株式会社総合研究所内

(72) 発明者 井石 栄一

大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化

ファインケム株式会社総合研究所内

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一

最終頁に続く

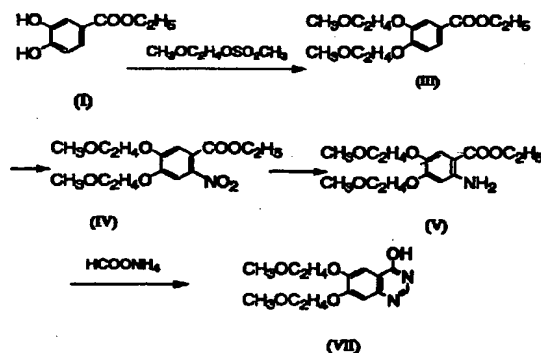
(54) 【発明の名称】 キナゾリン誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 制癌剤として有用な6, 7-ビス (2-メトキシエトキシ) -4-(3-エチルフェニル) アミノキナゾリンの中間体として有用な化合物 (V I I) を、経済的に、効率的に、収率よくかつ純度よく製造する方法の提供。

【解決手段】 化合物 (I) とメシル酸メトキシエチルエステルとを反応させて化合物 (I I I) を得る。化合物 (I I I) を硫酸-硝酸の混酸を用いてニトロ化して化合物 (I V) を得る。化合物 (I V) をメタノール中、中性条件下、白金/炭素触媒存在下水素化還元して遊離塩基である化合物 (V) を得る。遊離塩基である化合物 (V) とギ酸アンモニウムとを閉環反応させて化合物 (V I I) を得る。

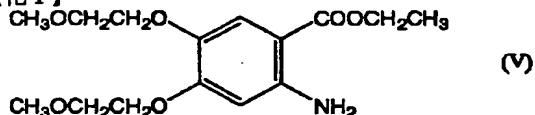
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(V)

【化1】



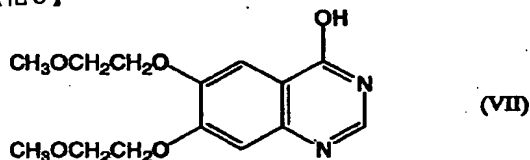
で示される2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基と、式(VI)

【化2】



で示されるギ酸アンモニウムとを閉環反応させることを特徴とする、式(VII)

【化3】

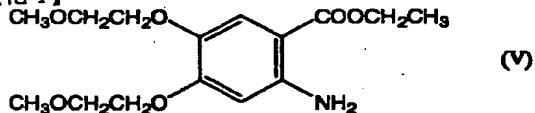


で示される4-ヒドロキシ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンの製造方法。

【請求項2】 閉環反応を120~140℃で行うことを特徴とする請求項1記載の方法。

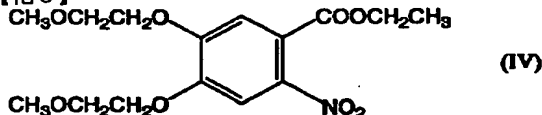
【請求項3】 式(V)

【化4】



で示される2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基が、式(IV)

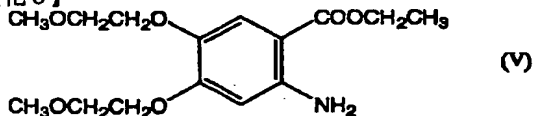
【化5】



で示される4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを還元して製造されることを特徴とする請求項1又は請求項2記載の方法。

【請求項4】 式(V)

【化6】

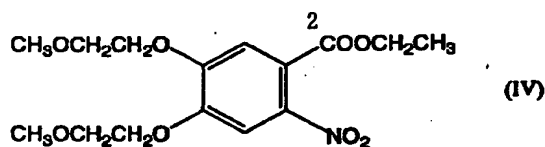


で示される2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基が、メタノール中で、式(IV)

【化7】

(2)

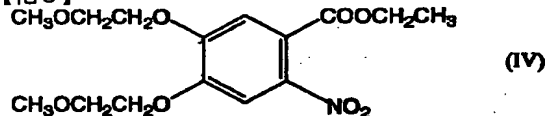
特開2002-293773



で示される4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを中性条件下で、白金/炭素触媒、又はスポンジニッケル触媒存在下水素化還元して製造されることを特徴とする請求項1又は請求項2記載の方法。

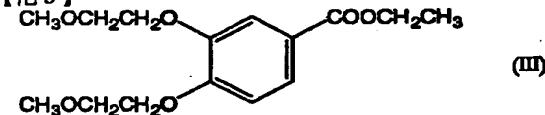
10 【請求項5】 式(IV)

【化8】



で示される4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルが、式(III)

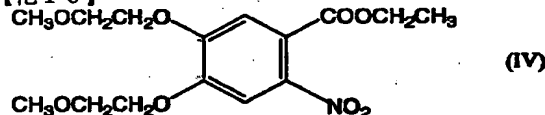
【化9】



で示される3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルをニトロ化して製造されることを特徴とする請求項3又は請求項4記載の方法。

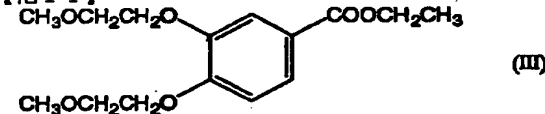
【請求項6】 式(IV)

【化10】



で示される4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルが、式(III)

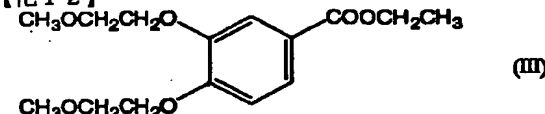
【化11】



で示される3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを硫酸-硝酸の混酸を用いてニトロ化して製造されることを特徴とする請求項3又は請求項4記載の方法。

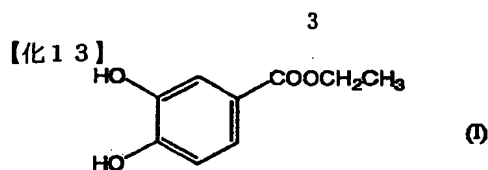
【請求項7】 式(III)

【化12】

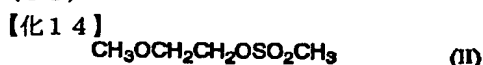


で示される3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルが、式(I)

50



で示される3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルと式  
(I I)



で示されるメシル酸2-メトキシエチルエステルとを反  
応させて製造されることを特徴とする請求項5又は請求  
項6記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、制癌剤として有用な6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-(3-エチニルフェニル)アミノキナゾリン(USP5747498号)の重要な中間体である4-ヒドロキシ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】4-ヒドロキシ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンは制癌剤として有用な6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-(3-エチニルフェニル)アミノキナゾリン(USP5747498号)の重要な中間体である。USP5747498号明細書に記載の4-ヒドロキシ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンの製造方法は、アセトン溶媒中、2-メトキシエチルブロマイド、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル及び炭酸カリウムをヨウ化テトラブチルアンモニウム触媒を用い64時間還流して反応させ3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを得る第一反応と、第一反応によって得られた3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを、酢酸溶媒中、4当量の硝酸で24時間反応させて4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを得る第二反応と、第二反応により得られた4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを、塩化水素存在下、エタノール中で、酸化白金触媒を用い、加圧下で水素化還元し、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル塩酸塩を得る第三反応と、第三反応により得られた2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル塩酸塩とギ酸アンモニウムとを、ホルムアミド中、160~165℃で3時間反応させて、4-ヒドロキシ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンを得る第四反応から成る。第三反応の酸化白金触媒を用いる水素化還元は塩化水素存在下で行うので、第三反応の生成物は塩酸塩として取り出される。

【0003】しかし、上記の方法の第一反応から第四反

応はそれぞれ以下の問題点がある。すなわち、第一反応は、原料である2-メトキシエチルブロマイドが高価で経済性に欠け、また変異原性が疑われる化合物であるので安全性に欠ける。さらに、反応時間が64時間という長時間を要するので工業的に有利な製法とは言いがたい。第二反応は、反応時間が24時間を要し、効率的ではない。第三反応は、原料に対して約2.0倍量という多量のエタノールを使用する欠点があり、また高価な酸化白金を用いるので経済性に欠け、さらに加圧下で水素化還元するので特殊な設備を要する。また、この第三反応による方法を追試すると、得られる2-アミノ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルに除去しがたい不純物が生成するという問題がある。これは、塩酸による副反応であると推定される。第四反応は、第三反応の生成物である塩酸塩の反応性とその遊離塩基より低いため160~165℃という高い反応温度を必要とするので工業的製造に適さず、また反応後にハロゲン化物溶媒であるクロロホルムを使用して煩雑な抽出、精製操作をしないと生成物が得られない欠点がある。

20 【0004】

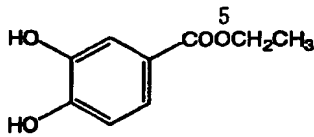
【発明が解決しようとする課題】本発明は、経済的で、安全で、かつ効率的な3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルから4-ヒドロキシ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンの製造方法を提供する。また、本発明は、効率的で、かつ中間体である4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルの収率のよい3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルから4-ヒドロキシ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンの製造方法を提供する。さらに本発明は、経済的で、特殊な設備を要せず、生成物に除去しがたい不純物が生じるという問題もなく、かつ中間体である2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基の収率のよい4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルから4-ヒドロキシ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンの製造方法を提供する。また、反応をより低温で行うことができ、煩雑な抽出、精製操作を必要とせず、かつ高純度の4-ヒドロキシ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンを得ることができる2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基から4-ヒドロキシ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンの製造方法を提供する。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、4-ヒドロキシ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンの製造方法に関して、第一反応から第四反応の各工程について研究した結果、式(I)

【0006】

【化15】



(I)

【0007】で示される3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル (以下「化合物I」という。) と式 (I I)

【0008】

【化16】

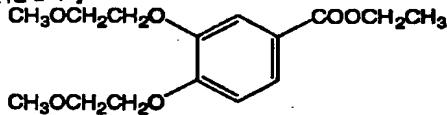


(II)

【0009】で示されるメシル酸2-メトキシエチルエステル (以下「化合物I I」という。) とを反応させることにより安価な原料から、安全で、かつ効率的に式 (I I I)

【0010】

【化17】

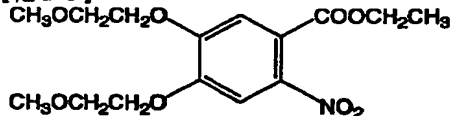


(III)

【0011】で示される3, 4-ビス (2-メトキシエトキシ) 安息香酸エチル (以下「化合物I I I」という。) を製造できることを見出した。また、本発明者らは、化合物I I Iを硫酸-硝酸の混酸を用いてニトロ化することにより、効率的かつ収率よく式 (I V)

【0012】

【化18】

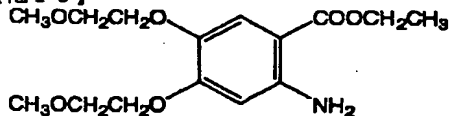


(IV)

【0013】で示される4, 5-ビス (2-メトキシエトキシ) -2-ニトロ安息香酸エチル (以下「化合物I V」という。) を製造できることを見出した。さらに、本発明者らは、化合物I Vを、メタノール中、酸を使用せず中性条件下においても、白金/炭素触媒、又はスポンジニッケル触媒存在下水素化還元することにより、安価な試薬を用いて、特殊な設備を要せず、生成物に除去しがたい不純物が生じるという問題もなく、かつ収率よく式 (V)

【0014】

【化19】



(V)

【0015】で示される2-アミノ-4, 5-ビス (2-メトキシエトキシ) 安息香酸エチル遊離塩基 (以下「化合物V」という。) を製造できることを見出した。また、本発明者らは、遊離塩基である化合物Vと式 (V I)

【0016】

【化20】

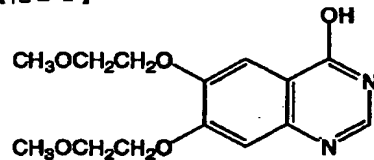


(VI)

【0017】で示されるギ酸アンモニウム (以下「化合物V I」という。) とを閉環反応させることにより、反応をより低温で行うことができ、かつ煩雑な抽出、精製操作を必要とせず、かつ高純度に式 (V I I)

【0018】

【化21】



(VII)

【0019】で示される4-ヒドロキシ-6, 7-ビス (2-メトキシエトキシ) キナゾリン (以下「化合物V I I」という。) を製造できることを見出した。すなわち、本発明は、(1) 遊離塩基である化合物Vと、化合物V Iとを閉環反応させることを特徴とする、化合物V I Iの製造方法、(2) 閉環反応を120~140℃で行うことを特徴とする(1)記載の方法、(3) 遊離塩基である化合物Vが、化合物I Vを還元して製造されることを特徴とする(1)又は(2)記載の方法、(4) 遊離塩基である化合物Vが、メタノール中で、化合物I Vを中性条件下で、白金/炭素触媒、又はスポンジニッケル触媒存在下水素化還元して製造されることを特徴とする(1)又は(2)記載の方法、(5) 化合物I Vが、化合物I I Iをニトロ化して製造されることを特徴とする(3)又は(4)記載の方法、(6) 化合物I Vが、化合物I I Iを硫酸-硝酸の混酸を用いてニトロ化して製造されることを特徴とする(3)又は(4)記載の方法、(7) 化合物I I Iが、化合物Iと化合物I Iとを反応させて製造されることを特徴とする(5)又は(6)記載の方法に関する。

【0020】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。

【0021】原料として用いる3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル自体は既知の化合物であり、公知の方法により製造したものを使用することができ、または、市販されているものをそのまま使用することもできる。

【0022】メシル酸2-メトキシエチルエステルの製造方法

メシル酸2-メトキシエチルエステルは、2-メトキシエタノールとメシルクロリドとを好ましくは塩基の存在下、エステル化反応させることにより製造できる。エステル化反応は、例えば、2-メトキシエタノールおよび塩基を溶媒に溶解した溶液にメシルクロリドを滴下することにより行うことができる。また、2-メトキシエタノールと溶媒の混液にメシルクロリドを流入後、塩基を滴下することにより行うこともできる。メシルクロリド

の使用量は、2-メトキシエタノール1モル当り1.0～1.3モルが好ましい。溶媒としては、テトラヒドロフラン、トルエン、ハロゲン化物溶媒等が挙げられる。溶媒の使用量は、2-メトキシエタノール1gに対して、3～10mlが好ましい。塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン等が挙げられる。塩基の使用量は、2-メトキシエタノール1モル当り、1.0～1.5モルが好ましい。反応時間は、2.5～5時間が好ましく、反応温度は、-10～20℃が好ましい。メシル酸2-メトキシエチルエステルは反応液を濾過し、濃縮後減圧蒸留して次の反応に使用することができるが、純度的に良好である場合は、反応液を濾過、濃縮した状態のまま次の反応に使用してもよい。

【0023】3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルから3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルの製造方法

3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルは、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルとメシル酸2-メトキシエチルエステルとを塩基の存在下で、好ましくは触媒存在下、反応させることにより製造できる。反応は、例えば、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸及び触媒を溶媒に溶解し、塩基を添加後、メシル酸2-メトキシエチルエステルを滴下することにより行うことができる。

【0024】メシル酸2-メトキシエチルエステルの使用量は、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル1モル当り2～3モル、好ましくは2.1～2.6モルである。前の反応で得たメシル酸2-メトキシエチルエステルを単離せずに使用する場合には実質的にこの範囲に含まれる量を使用するのが好ましい。

【0025】溶媒としては、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、t-ブタノール等の溶媒が挙げられ、経済性、取扱性などの観点より、アセトン、DMFが好ましい。溶媒の使用量としては、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル1gに対して、6～18ml、好ましくは8～16mlである。

【0026】塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、t-ブトキシカリウム、t-ブトキシナトリウム、水素化ナトリウム等が挙げられ、反応性、安全性の観点より炭酸カリウム、t-ブトキシカリウムが好ましい。塩基の使用量としては、反応性、経済性の観点より、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル1モル当り2.0～5.0モル、好ましくは2.1～3.0モルである。

【0027】触媒としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化物が挙げられ、反応性の観点よりヨウ化ナトリウムが好ましい。また、相間移動触媒を触媒

として使用してもよい。相間移動触媒としては、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(TBAI)、ヨウ化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム等が挙げられ、反応性、経済性の観点よりヨウ化テトラブチルアンモニウムが好ましい。触媒の使用量としては、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル100重量部当り0.5～10重量部、好ましくは1～5重量部である。

【0028】反応温度としては30～100℃、好ましくは50～80℃である。反応時間としては、原料の使用量にもよるが、5～20時間である。反応の終了は液体クロマトグラフィー(HPLC)により分析して、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル及びそのモノ-2-メトキシエトキシ化中間体が0.5%以下であればよい。

【0029】反応後の処理方法としては、例えば不溶物を濾過後、濾液を濃縮し、n-ヘプタンで結晶化する方法、又は濃縮残渣に水を流入後、トルエン等の汎用溶媒で抽出する方法が挙げられる。

20. 【0030】3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルから4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルの製造方法

4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルは、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルをニトロ化することにより、製造できる。ニトロ化は、硝酸と硫酸の混合物(混酸)、酸化窒素等を用いて通常の方法により行うことができるが、混酸を用いるのが好ましい。例えば、混酸を用いる方法では、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを溶媒に溶解し、硫酸を加え、次いで硝酸を滴下することにより行うことができる。硝酸の滴下温度は、15～40℃、好ましくは20～35℃である。

【0031】溶媒としては、酢酸、ニトロベンゼン、ニトロメタンが挙げられ、安全性の観点から酢酸が好ましい。溶媒の使用量としては、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル100g当り200～500ml、好ましくは250～350mlである。

【0032】混酸を使用する場合には、硫酸は86～98%の硫酸が使用でき、93～98%の硫酸が好ましい。硫酸の使用量としては、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル100重量部当り、5～30重量部、好ましくは10～20重量部である。硫酸量が少ないと反応が遅くなり、硫酸量が多いとジニトロ化などの副反応が起こりやすい。硝酸は、65～75%の硝酸が好ましく、75%程度の硝酸がさらに好ましい。硝酸の使用量は、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1モル当り2.5～3.5モル、好ましくは2.8～3.2モルである。硫酸と硝酸の使用量は、硫酸1モルに対して硝酸3～6.5モルが好ましい。

【0033】反応温度は、通常20～40℃、好ましくは25～35℃である。反応時間は、原料の使用量にもよるが、通常3～6時間である。

【0034】反応の終了は、HPLCで分析して原料が0.2%以下であればよい。

【0035】反応後の処理法としては、例えば、次の方法による。まず、反応液を水中に滴下する。水の量は3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル100重量部に対して、350～600重量部、好ましくは450～550重量部である。得られた水溶液からトルエン、酢酸エチル、ハロゲン化物溶媒等の溶媒で、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを抽出する。溶媒量としては、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル100g当り500～1500mlである。抽出効率を上げるために、数回に分けて抽出してもよい。4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを含む抽出溶媒は、酸分を除去するため、重曹水と水でそれぞれ洗浄する。4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを含む溶液は減圧下濃縮して、溶媒を留去する。濃縮残渣はほぼ4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルのみであり、そのまま次の工程に使用できる。

【0036】4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルから2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基の製造方法

2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基は、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを還元することにより製造できる。還元は、触媒を用いて水素化還元する方法、還元剤を用いて水素付加する方法、これらを組み合わせた方法等の通常の方法で行うことができるが触媒を用いて水素化還元する方法が好ましい。例えば、白金/炭素触媒又はスポンジニッケル触媒を用いる場合には4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを溶媒に溶解し、白金/炭素触媒又はスポンジニッケル触媒を加えて水素雰囲気下で水素化還元することができる。白金/炭素触媒又はスポンジニッケル触媒を用いる水素化還元反応は常圧下で行うことができるが加圧下で行ってもよい。

【0037】溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、トルエン等が挙げられるが、反応性、安全性、経済性の観点からメタノールが好ましい。溶媒の使用量は、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル100gに対して、700～900mlである。

【0038】水素化還元の触媒としては、白金/炭素(Pt/C)、スポンジニッケル(ラネーニッケル)、パラジウム/炭素(Pd/C)等が使用されるが、白金

/炭素又はスポンジニッケルが好ましい。白金/炭素としては、白金を3～10%含むものが好ましい。5%白金/炭素担持品を使用する場合、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル100重量部に対して、白金金属として、3～8重量部を使用することが好ましい。スポンジニッケルは、通常還元に使われているものを使用でき、好ましくはアルミニウムとの合金としてニッケルを40～50%含むものを水酸化ナトリウム熱水溶液を作用させてアルミニウムを溶かし取り、水分散品としたものが使用できる。また、スポンジニッケルは、市販されているものを使用することができる(例えば、展開ニッケルR-200:日興リカ社製)。

【0039】触媒としてスポンジニッケルを使用する場合は、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル100重量部に対して、スポンジニッケル水分散品(ニッケル40～50%含有)として5～20重量部を使用することが好ましい。また、溶媒としてはメタノール、エタノール等が挙げられるが、反応性、安全性、経済性の観点からメタノールが好ましい。これらの溶媒は10%程度の水を含んでいてもよい。スポンジニッケルを使用する場合の溶媒の使用量は4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル100gに対して、300～1000mlが好ましい。

【0040】反応は中性条件下で行うことが好ましい。ここで中性条件とはpH5～8、好ましくはpH7～8である。

【0041】反応温度は10～40℃、好ましくは20～40℃である。触媒としてスポンジニッケルを使用する場合は、反応温度は35～55℃が好ましい。反応時間は通常5～20時間、好ましくは5～10時間である。反応の終了は、水素の吸収がほぼ終わった時点か、HPLCで分析して、原料が0.5%以下となった時点である。

【0042】反応後の処理は、例えば触媒を濾過分離し、濾過液を減圧下濃縮するか、濃縮後トルエン、ジクロロメタン等の有機溶媒で抽出し、5%重曹水などの希アルカリ、ついで水で洗浄し、溶媒を減圧濃縮することにより行うことができる。

【0043】2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基から4-ヒドロキシ-6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンの製造方法

4-ヒドロキシ-6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンは、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基とギ酸アンモニウムとの閉環反応により製造できる。反応は、例えば、溶媒に2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基とギ酸アンモニウムを

加え、攪拌加熱することにより行うことができる。

【0044】ギ酸アンモニウムの使用量は2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基1モルに対して1~4モル、好ましくは1~2.5モルである。

【0045】溶媒としては、ホルムアミド、DMF、DMSO等が挙げられ、反応性の観点からホルムアミドが好ましい。溶媒の使用量としては、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基100g当り150~250mlが好ましい。

【0046】反応温度は120~140℃、好ましくは125~140℃である。反応時間は、原料の使用量にもよるが、通常8~15時間である。反応の終了は、HPLCで分析して、原料が0.5%以下となった時点である。

【0047】反応の後処理は、例えば反応混合物を約80℃に冷却後、アセトニトリル又はイソプロパノールを流入し、さらに冷却し結晶化させ、濾過し、濾取した固体をアセトニトリル又はイソプロパノールで洗浄し、乾燥することにより行うことができる。アセトニトリル又はイソプロパノールは5%程度水を含んでいてもよい。

【0048】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0049】実施例1 メシル酸2-メトキシエチルエステルの調製

2-メトキシエタノール(114.2 g, 1.5 mol)、N-メチルモルホリン(166.9 g, 1.65 mol)のテトラヒドロフラン(343 ml)溶液にメシルクロリド(171.8 g, 1.5 mol)を0~20℃で滴下した。10~20℃で、約2.5時間熟成後、濾過濃縮して、メシル酸2-メトキシエチルエステル(238.4 g)を得た。ガスクロマトグラフ面積百分率純度は89.8%であった。さらに、メシル酸2-メトキシエチルエステル(48.5 g)を101~104℃/0.4KPaで減圧蒸留し、メシル酸2-メトキシエチルエステル(44.3 g)を無色液体として得た。単離収率94.2%であった。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (ppm in  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

3.06(3H, s); 3.41(3H, s); 3.66, 4.37(2H each, m)

【0050】実施例2 メシル酸2-メトキシエチルエステルの調製

2-メトキシエタノール(114.2 g, 1.5 mol)を含むトルエン溶液(426 g)にメシルクロリド(171.8 g, 1.5 mol)を流入後、トリエチルアミン(152.0 g, 1.5 mol)を0~2℃で滴下した。10~20℃で、約2.5時間熟成後、水(200 ml)を流入し、攪拌分液した。トルエン層を濃縮後、オイル(198.0 g)を得、それを減圧蒸留し、メシル酸2-メトキシエチルエステル(166.2 g)を得た。単離収率71.8%であった。

【0051】実施例3 メシル酸2-メトキシエチルエ

ステルを単離せずに使用して3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルから3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを製造する方法

3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル(3.64 g, 0.02 mol)、TBAI(0.25 g)のDMF(35 ml)溶液に、*t*-ブトキシカリウム(5.61 g, 0.05 mol)を20~40℃で添加後、実施例1で合成した、蒸留精製する前の粗メシル酸2-メトキシエチルエステル(13.6 g, ~0.08 mol)を滴下した。反応液を30~40℃で10時間攪拌した後、35%塩酸で中和した。トルエン(100 ml)を流入後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過濃縮後、オイルを得、ヘプタン(30 ml)で結晶化させた。結晶を濾取しヘプタンで洗浄、乾燥後、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル(5.40 g)を得た。収率は90.5%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (in  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  in ppm

7.66(1H, dd,  $J=2.0, 8.3$  Hz); 7.59(1H, d,  $J=2.0$  Hz); 6.91(1H, d,  $J=8.3$  Hz); 4.34(2H, q,  $J=7.0$  Hz); 4.20, 3.80(4H each, m); 3.47, 3.46(3H each, s); 1.38(3H, t,  $J=7.0$  Hz)

【0052】実施例4 メシル酸2-メトキシエチルエステルの蒸留品を使用して3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルから3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを製造する方法

3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル(87.4 g, 0.48 mol)、炭酸カリウム(146.0 g, 1.06 mol)、TBAI(2.4 g)のアセトン(960 ml)溶液に、実施例1、2で合成したメシル酸2-メトキシエチルエステル(190.8 g, 1.24 mol)を滴下した。反応液を60℃で16時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を濾過、濃縮した。得られた濃縮残渣にトルエン(300 ml)と水(200 ml)を流入し、攪拌分液した。トルエン層を濃縮後、ヘプタン(500 ml)で結晶化させた。結晶を濾取し、乾燥後、再度ヘプタン(30 ml)で結晶化させた。結晶を濾取しヘプタンで洗浄、乾燥後、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル(134.1 g)を得た。収率は93.8%であった。

【0053】実施例5 3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルから4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルの製造方法

3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル(52.5 g)の酢酸(157 ml)溶液に、98%硫酸(8.2 g)を滴下後、69%硝酸(48.3 g)を15~35℃で滴下した。30~35℃で攪拌を反応終了(約3~4時間)まで続けた。反応混合物を水(263 ml)に流入し、トルエン(230 g)で抽出した。トルエン抽出液を5%重曹水と水で順次洗浄後、減圧濃縮して、オレンジ色のオイル状の4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル(59.2 g)を得た。見かけ収率は98.5%、HPLC面積百分率は98.0%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (in  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  in ppm

7.50(1H, s); 7.12(1H, s); 4.37(2H, q, J=6.9 Hz); 4.24, 3.80(4H each, m); 3.45(6H, s); 1.35(3H, t, J=7.0 Hz)

【0054】実施例6 3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルから4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルの製造方法  
3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル(105 g)を酢酸(330 g)に溶解し、98%硫酸(17.22 g)を加えた。15~35℃で69%硝酸(96.6 g)を滴下し、25~35℃で3時間攪拌した。HPLCで反応液を分析したところ、原料は0.1%であった。水(525 g)に反応液を滴下し、酢酸(38 g)で反応容器を洗浄し、上記の水解液に加えた。トルエン(455 g)を水解液に加えて、20~30℃で抽出、分液した。水層をさらにトルエン(455 g)で抽出、分液し、先の有機層と合わせた。有機層を5%重曹水(525 g)、次いで水(525 g)で洗浄した後、減圧下濃縮した。濃縮物は119.5 gで、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルの見かけ収率は97.6%、HPLC面積百分率は98.7%であった。

【0055】実施例7 4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルから2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基の製造方法

実施例6で得られた4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル(123.4 g)をメタノール(782 g)に溶解し、5%Pt/C(55.2%湿品、13.4g)を加えて20~40℃の温度で、常圧下、水素雰囲気下に水素化還元した。水素の吸収が終了した後に反応液を濾過し、触媒をメタノール(195 g)で洗浄した。減圧下濃縮して2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基(106.9 g)を得た。収率は95%であった。HPLC面積百分率は98.1%であった。

<sup>1</sup>H-NMR(in CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ in ppm

7.45(1H, s); 6.15(1H, s); 5.58(br, s); 4.27(2H, q, J=6.8 Hz); 4.06~4.16, 3.71~3.80(4H each, m); 3.44, 3.40(3H each, s); 1.36(3H, t, J=6.8 Hz)

【0056】実施例8 4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルから2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基の製造方法

実施例6で得られた4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル(2.0g)をメタノール(20ml)に溶解し、スポンジニッケル(展開ニッケルR-20 0:日興リカ社製)(約0.2g)を加えて40~50℃の温度、\*

\* 常圧下で水素化還元した。水素の吸収が終了した後に濾過、触媒をメタノール(5ml)で洗浄した。減圧下濃縮して2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基(1.45g)を得た。収率80%、LC面積百分率94.7%であった。

【0057】実施例9 2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基から4-ヒドロキシ-6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリンの製造方法

ホルムアミド(213.8 g)に実施例7で得た2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基(106.9 g)とギ酸アンモニウム(21.54g)を加え、130~140℃で10時間攪拌した。65~80℃で水(21.5 g)、次いでイソプロパノール(420 g)を滴下した。0~5℃まで冷却し、濾過し、濾取した固体をイソプロパノール(120 g)で洗浄した。得られた固体を60℃で乾燥し4-ヒドロキシ-6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(80.8 g)を得た。収率は80.5%、HPLC純度は99.6%であった。

<sup>1</sup>H-NMR(in CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ in ppm

12.05(1H, s); 8.05(1H, s); 7.60(1H, s); 7.15(1H, s); 4.29, 3.86(4H each, m); 3.48(6H, s)

<sup>13</sup>C-NMR(in CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ c in ppm

162.4(s), 154.9(s), 148.8(s), 145.4(s), 142.3(d), 115.7(s), 109.3(d), 106.7(d), 70.7(t), 70.5(t), 68.7(t), 68.5(t), 59.3(q), 59.2(q)

【0058】

【発明の効果】本発明の方法により、制癌剤として有用な6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-(3-エチニルフェニル)アミノキナゾリン(USP 5747498号)の中間体として有用な化合物V I Iを化合物Iから、安価な原料を用いて、安全に、かつ効率的に製造することができる。また、本発明により、化合物V I Iを化合物I I Iから、効率的で、かつ収率よく製造することができる。さらに本発明により、化合物V I Iを化合物I Vから、安価な試薬を用いて、特殊な設備を要せず、生成物に除去しがたい不純物が生じるという問題もなく、かつ収率よく製造することができる。また、本発明により、化合物V I Iを遊離塩基である化合物Vから、反応をより低温で行うことができ、煩雑な抽出、精製操作を必要とせず、かつ高純度に製造することができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

C 07 C 227/06  
229/64

識別記号

F I

C 07 C 227/06  
229/64

テーマコード(参考)

// A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 35/00

C 0 7 B 61/00 3 0 0

C 0 7 D 239/74

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 35/00

C 0 7 B 61/00 3 0 0

C 0 7 D 239/74

(72)発明者 今宮 勝之

大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化

ファインケム株式会社総合研究所内

Fターム(参考) 4C086 AA04 BC46 ZB26

4H006 AA02 AC43 AC51 AC52 BA02

BA21 BA25 BA45 BA51 BA55

BA61 BE02 BE03 BE20 BJ50

BP10 BP30 BT32 BU46 KA31

4H039 CA61 CA71 CB40 CD10 CD40